

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 03.05.2020  
Принята к печати 22.06.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120

## Редкий случай комбинированного иммунодефицита с делецией длинного плеча хромосомы 11(q) – синдром Якобсена

Н.Б. Кузьменко, О.А. Швеца, А.А. Мухина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Якобсена (СЯ) – редкий комбинированный иммунодефицит, связанный с частичной делецией длинного плеча 11-й хромосомы. Клинические проявления данного заболевания включают задержку физического и умственного развития, дисморфизм лица (деформации черепа, гипертелоризм, птоз, колобому, эпикантальные складки, широкую переносицу, маленький нос, V-образный рот, маленькие низко посаженные уши), пороки развития сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, гениталий, центральной нервной системы и скелета, а также нарушение функции тромбоцитов, гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с СЯ с делецией хромосомы 11(q) и клиническим фенотипом, включающим дисморфизмы лица, врожденные пороки развития, неврологическую симптоматику, а также клинические и лабораторные проявления иммунодефицита, четко охарактеризованы проявления дисрегуляции. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** синдром Якобсена, делеция хромосомы 11(q), комбинированный иммунодефицит, иммунная дисрегуляция

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 114–120. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120

### A rare case of combined immunodeficiency due to a deletion of 11(q) – Jacobsen syndrome

N.B. Kuzmenko, O.A. Shvets, A.A. Mukhina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Jacobsen syndrome (JS) is a rare combined immunodeficiency caused by partial deletion of the long arm of chromosome 11. Clinical features include physical growth retardation, psychomotor retardation, characteristic facial dysmorphism (skull deformities, hypertelorism, ptosis, coloboma, epicanthal folds, broad nasal bridge, short nose, v-shaped mouth, small low set ears). Patients commonly have malformations of the heart, kidney, gastrointestinal tract, genitalia, central nervous system and skeleton. Abnormal platelet function and immunological problems are usually present. Here we describe a patient with deletion of 11(q) chromosome resulting in clinical phenotype of the facial dysmorphisms, congenital malformations, neurological symptoms, as well as clinical and laboratory features of immunodeficiency. Features of immune dysregulation in a patient with JS are clearly characterized. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

**Key words:** Jacobsen syndrome, del 11(q), combined immunodeficiency, immune dysregulation

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 114–120. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 03.05.2020

Accepted 22.06.2020

#### Correspondence:

Natalia B. Kuzmenko, MD, PhD,  
the Head of the Department  
of Epidemiology and Monitoring  
of Immunodeficiencies, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology, Ministry of Healthcare  
of Russian Federation  
Address: 117997, Russia, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: plunge@list.ru

Синдром Якобсена (СЯ) вызван частичной делецией 11-й хромосомы и впервые был описан датским врачом П. Якобсеном в 1973 г. [1, 2]. Делеция обычно захватывает терминальную часть длинного (q) плеча 11-й хромосомы, поэтому СЯ также известен как синдром делеции дистальной части длинного плеча 11-й хромосомы. Размер делеции варьирует от 5 до 20 Мб и локализуется в диапазоне 11q23.3 или дистальнее. Ранее были описаны случаи СЯ с частичной делецией 5 Мб [1, 3].

Особенности фенотипа при СЯ, вероятно, связаны с потерей множества генов, расположенных на 11-й хромосоме. В зависимости от размера делеции область может содержать 340 генов и более, функциональная значимость большинства из которых до конца

не известна [2, 4]. Однако гены этого региона, по-видимому, имеют большое значение для нормального развития различных органов и систем, включая скелет, сердце, почки, иммунную и нервную системы.

Методы, которые обычно используются для поиска делеции при СЯ, включают флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и сравнительную геномную гибридизацию [2]. В первом случае используются флуоресцентные красители для визуализации под микроскопом количества копий хромосом [5]. Тем не менее в редких случаях к СЯ приводят более мелкие нарушения, которые невозможно увидеть с помощью микроскопа. Сравнительная геномная гибридизация с использованием микрочипов является более чувствительным методом. При помощи

этой техники можно оценить делеции и дупликации разного размера [6].

В большинстве случаев СЯ не передается по наследству, а возникает *de novo* в результате случайного события во время образования репродуктивных клеток родителей (яйцеклеток или сперматозоидов) или на ранних стадиях развития плода. Однако от 5 до 10% пациентов с СЯ наследуют хромосомную аномалию от клинически здорового родителя. В этих случаях родитель несет хромосомную перестройку, называемую сбалансированной транслокацией, в которой сегмент 11-й хромосомы поменялся местами с сегментом из другой хромосомы. При сбалансированном перемещении генетический материал не приобретает и не теряется, поэтому сбалансированные транслокации обычно не приводят к клиническим проявлениям заболевания, но могут стать причиной болезни в следующем поколении [7, 8].

Дети, которые наследуют несбалансированную транслокацию, могут иметь хромосомную перестройку, в которой часть генетического материала отсутствует, но при этом имеется некоторый дополнительный генетический материал. Пациенты с СЯ, которые наследуют несбалансированную транслокацию, помимо делеции терминальной части длинного плеча 11-й хромосомы получают дополнительный генетический материал из другой хромосомы [7–9].

Клинические проявления СЯ отличаются у разных пациентов и частично зависят от размера конкретного делетированного участка. К настоящему моменту описано более 200 пациентов с СЯ. Некоторые авторы отмечают влияние генов-кандидатов на когнитивные и поведенческие характеристики, проявления иммунодефицита и врожденных аномалий сердца. Наиболее хорошо описаны функции нескольких генов: *ETS1*, *FLI1*, *BSX* и *ARHGAP32* [2, 10–14].

R. Favie и соавт. [2] была предположена корреляция между некоторыми генами и фенотипическими проявлениями при СЯ. В частности, авторы предлагают считать ответственным за врожденные пороки сердца и проявления иммунодефицита отсутствие функции гена *ETS1*. Делетированный ген *FLI1* влияет на дисфункцию тромбоцитов и тромбоцитопению. Задержку умственного развития и расстройств аутистического спектра предполагают за счет делеции генов *BSX* и *ARHGAP32* соответственно [10]. Ген *ETS1* (OMIM 164720) расположен в регионе 11q24.3 и кодирует белок v-ETS, который относится к транскрипционным факторам ETS. Этот транскрипционный фактор участвует в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток, ангиогенезе [15, 16]. У мышей с делецией гена *ETS1* описаны дефекты развития Т-, В-, НК-клеток, в связи с чем предполагается, что это может влиять на иммунофенотип [11, 12]. Описано, что при гаплонедостаточности гена *ETS1* развиваются пороки сердца [13].

Ген *FLI1* (OMIM 193067) также расположен в регионе 11q24.3 и кодирует белок FLI1, который играет важную роль в эмбриогенезе, развитии сосудов и мегакариопоэзе [2]. Гетерозиготные мутации в гене *FLI1* связаны с нарушением мегакариопоэза при СЯ [2, 14].

Ген *BSX* (OMIM 611074) расположен в области 11q24 и кодирует ДНК-связывающий белок, который функционирует как активатор транскрипции и экспрессируется в гипоталамусе [17, 18]. Он необходим для нормального роста и развития, а также является важным фактором для нейропептида Y. Ген *ARHGAP32* кодирует ГТФ-активирующий белок, который может принимать участие в дифференцировке нейрональных клеток [2, 19].

Для СЯ характерны особенности развития лицевого скелета, такие как гипертелоризм, птоз, эпикантальные складки, широкая переносица, опущенные углы рта, тонкая верхняя губа и маленькая нижняя челюсть. Часто встречаются макроцефалия и тригоноцефалия, маленькие низко посаженные уши [1, 2, 10, 16, 20].

У большинства пациентов в клинической картине отмечается задержка развития, в том числе речи и двигательных навыков. Многие пациенты имеют когнитивные нарушения и трудности в обучении. Есть сообщения о поведенческих проблемах, включая компульсивное поведение, синдром гиперактивности с дефицитом внимания. СЯ также связан с повышенной вероятностью расстройств аутистического спектра, которые характеризуются нарушением навыков общения и социализации [1, 2, 20].

Кроме описанных выше признаков для СЯ характерны задержка физического развития и роста, различные аномалии скелета, пороки развития сердца, желудочно-кишечного тракта, почек и половой системы. Могут быть нарушения со стороны эндокринной системы, зрения и слуха [1, 2, 20].

У значительной части пациентов с СЯ (более 90%) отмечаются тромбоцитопения Парис-Труссо с дисмегакариопоэзом [2, 21].

Рецидивирующие инфекции и изменения иммунологических показателей многократно были описаны у пациентов с СЯ, однако заболевание лишь недавно было расценено как врожденный дефект иммунной системы и включено в последнюю классификацию первичных иммунодефицитов, опубликованную в январе 2020 г. [22]. СЯ отнесен к большой группе комбинированных первичных иммунодефицитных состояний с синдромальными проявлениями, раздел «Дефекты тимуса с врожденными аномалиями».

Распространенность комбинированного иммунодефицита у пациентов с СЯ на настоящий момент неизвестна, так как у большинства из них адекватной оценки состояния иммунной системы не проводилось.

Снижение числа В-лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов (Ig) классов А (IgA), М (IgM), G (IgG) у паци-

ентов с СЯ было опубликовано еще в 1998 г. N. Silvent и соавт. [23].

В проспективном исследовании на большой когорте пациентов с СЯ было показано, что у 42 (54%) из 78 обследуемых в возрасте до 30 лет отмечались рецидивирующие отиты и/или синуситы. Однако полноценной оценки гуморальной функции иммунной системы не было проведено [16]. В ряде исследований было показано выраженное снижение всех классов Ig (A, M, G) и нарушение специфического антителообразования в ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной, что характерно для пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью [24].

В более поздних работах представлен анализ иммунологических показателей, включая количество Т-лимфоцитов и ответ лимфоцитов на митогенную стимуляцию, который выявил у некоторых пациентов разных возрастных групп с СЯ признаки комбинированного иммунодефицита [13, 25].

Так, в 2 разных публикациях описаны 3 ребенка с тяжелыми инфекциями, гипогаммаглобулинемией, лимфопенией, отсутствием специфического иммунного ответа на полисахаридный антиген, однако с частично сохраненной функцией Т-лимфоцитов [25, 26]. Снижение показателей Т-лимфоцитов и NK-клеток, помимо сниженных В-клеток памяти, были описаны в еще одном исследовании у нескольких пациентов с СЯ [24]. Интересно, что пациент с подтвержденным впоследствии СЯ был обнаружен с низкими уровнями TREC при скрининге новорожденных на наличие тяжелого комбинированного иммунодефицита [27].

Клинические проявления иммунодефицита у пациентов с СЯ могут иметь различную степень выраженности, однако усугубляются с возрастом при отсутствии лечения. Так, в различных публикациях [24, 28, 29] описаны взрослые пациенты с комбинированным иммунодефицитом при СЯ, у которых частота и выраженность инфекционных эпизодов усугублялись в течение жизни. Одна из пациенток, начиная с 18-летнего возраста, страдала рецидивирующими кондиломами. У нее помимо сниженного уровня IgG, переключенных В-клеток памяти, нарушения специфического антителообразования отмечалось снижение уровня Т-лимфоцитов, а также митогенного ответа [29]. В детском возрасте описанные в этих исследованиях пациенты имели проявления лишь гуморального иммунодефицита.

Приводим описание клинического наблюдения пациентки с СЯ и клинической картиной комбинированного иммунодефицита.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий

ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Девочка, 12 лет, установлен диагноз СЯ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациентка была консультирована врачом-аллергологом-иммунологом и обследована генетически в связи с наличием синдромальной патологии в сочетании с признаками иммунной дисфункции:

1) лицевой дисморфизм: гипертелоризм, широкая переносица, большой нос, выступающие лобные бугры, тонкая верхняя губа;

2) врожденные пороки развития: полная расщелина верхней губы и твердого неба, деформация наружного носа, синдактилия 2–3 и 4–5 пальцев левой кисти, перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП);

3) когнитивные нарушения: синдром дефицита внимания, трудности в обучении;

4) неврологическая патология в виде эпилепсии;

5) частые инфекционные эпизоды со стороны верхних дыхательных путей, преимущественно синуситы, на фоне гипогаммаглобулинемии, лейкопении;

6) проявления иммунной дисрегуляции в виде артралгий, витилиго, геморрагического колита.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от беременности на фоне гестоза I и III триместров, срочных родов, вес 2000 г, рост 47 см. При рождении констатированы задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу II–III степени, множественные пороки развития, угнетение центральной нервной системы, желудочно-кишечные кровотечения, по этому поводу в течение последующих 2 мес находилась на стационарном лечении. В дальнейшем пациентка отставала в психомоторном развитии. В связи с наличием врожденных пороков развития рассматривался диагноз: синдром Патау. Генетический анализ не проводился. В 2-летнем возрасте были выполнены хирургические коррекции расщелины твердого и мягкого неба (хейлопластика, уранопластика), впоследствии проведена коррекция синдактилии левой руки. ДМЖП оперативного лечения не требовал. Вакцинация ребенку не проводилась. В возрасте 6 лет отмечались эпизод зудящих высыпаний на коже туловища, отеки век, межфаланговых и голеностопных суставов без нарушения их подвижности, артралгии. Симптомы были расценены как проявления холодовой крапивницы, в терапии использовался преднизолон коротким курсом с эффектом. Подобный эпизод был зафиксирован спустя 4 года. С 7-летнего возраста отмечались проявления витилиго с увеличением площади поражения с возрастом. С 10 лет дебютировали эпилептические приступы – фокальные с генерализацией по типу обмякания, потерей сознания, диагностирована эпилепсия, подключена противосудорожная

терапия ламотриджином. Пациентка также наблюдалась врачом-неврологом в связи с жалобами на повышенную утомляемость, трудностями в обучении, двигательной расторможенностью, возбудимостью. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга описаны единичные кальцинаты в межполушарной щели и области эпифиза, уменьшение объема вещества гиппокампа на фоне расширения височных рогов боковых желудочков, без нарушения ликвородинамики; объемных образований, а также очаговых поражений не выявлено. Приблизительно в этот же возрастной период стали беспокоить более частые инфекционные эпизоды со стороны верхних дыхательных путей, а при обследовании выявлена гипогаммаглобулинемия: IgG 4,72 г/л, IgM 0,22 г/л, IgA 0,02 г/л. С 11 лет зафиксирована лимфопения до 950 кл/мкл (14%) со снижением Т-лимфоцитов: CD3<sup>+</sup> 614 тыс/мкл за счет CD4<sup>+</sup> 312 тыс/мкл, CD8<sup>+</sup> 273 тыс/мкл, а также умеренный дефицит CD19<sup>+</sup> 224 тыс/мкл. Спустя 2 мес выявлены лейкопения 2,96 тыс/мкл, незначительная тромбоцитопения: тромбоциты 145 тыс/мкл, нейтропения: нейтрофилы 1,247 тыс/мкл.

По этому поводу ребенок впервые консультирован врачом-аллергологом-иммунологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано проведение генетических исследований. При использовании метода FISH исключен синдром делеции 22q11.2. В связи с отсутствием генетических вариантов, объясняющих причину заболевания при проведении секвенирования следующего поколения (NGS) с использованием панели «Иммунологическая», наличием синдромальной патологии пациентке был проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА). В результате проведения ХМА с использованием олигонуклеотидных микроматриц была обнаружена патогенная терминальная микроделеция 11q24.2–q25, размером 7 871 097 п.н. (7,8 Мб), с координатами 127063099–134934196, не захватывающая участок 11q23, но включающая 54 гена, большинство из которых отвечают за классический фенотип СЯ с хорошо описанной функцией: *ETS1*, *FLI1*, *NFRKB*, *THYN1* и *ARHGAP32*. Функциональные особенности некоторых из этих генов описаны выше.

Пациентка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в целях оценки степени выраженности дефектов иммунной системы и инициации заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). При поступлении: физическое развитие среднее, умеренный дефицит массы тела (индекс массы тела 15,1 кг/м<sup>2</sup>). Отмечались жалобы на наличие в течение 1 мес болей в животе, прожилок крови в стуле, повышение фекального кальпротектина до 205 мкг/г (норма < 50 мкг/г). При осмотре обращали на себя внимание обширные очаги депигментации на коже живота, нижних конечностей (рисунки А, Б);

#### Рисунок

А, Б – очаги депигментации на коже живота, нижних конечностей; В – признаки лицевого дисморфизма: широкая переносица, гипертелоризм, выступающие лобные бугры, также обращает внимание асимметричное лицо: деформация наружного носа, рубцовая деформация верхней губы вследствие хейлопластики и неба в результате уранопластики; Г – синдактилия 2–3-го и 4–5-го пальцев левой кисти

#### Figure

А, Б – depigmentation of the abdomen, lower extremities; В – signs of facial dysmorphism: a broad nasal bridge, hypertelorism, protruding frontal tubercles, asymmetric face, deformation of the external nose, cicatricial deformity of the upper lip due to cheiloplasty, cicatricial deformity of the palate due to uranoplasty; Г – syndactyly 2–3 and 4–5 fingers of the left hand



лицевой дисморфизм (широкая переносица, гипертелоризм, выступающие лобные бугры), асимметричное лицо, деформация наружного носа, рубцовая деформация верхней губы вследствие хейлопластики, рубцовая деформация неба вследствие уранопластики (рисунки В), дисфония, дизартрия, синдактилия 2–3 и 4–5 пальцев левой кисти (рисунки Г), уплощение сводов обеих стоп с незначительной вальгусной установкой; по внутренним органам без особенностей, лимфопролиферативного синдрома не зафиксировано, стул до 1–5 раз/день, оформленный или полужидкий с альби прожилками крови.

За время пребывания в отделении состояние оставалось стабильным. При обследовании обнаружена тромбоцитопения легкой степени 138–150 тыс/мкл, умеренная лейкопения 2,75–4,62 тыс/мкл, преимущественно за счет лимфопении 0,88–1,26 тыс/мкл, без активных очагов инфекции и воспалительной активности. Пунктаты костного мозга со сниженной клеточностью, полиморфные, бластоа нет, моносомии/делеции 7-й хромосомы методом FISH не выявлено. В связи с наличием желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, умеренной тромбоцитопении, часто встречающихся у подобных пациентов качественных дефектов тромбоцитов, проводилось исследование их функции, не выявившее грубых нарушений.

**Таблица 1**  
Основные иммунологические показатели

**Table 1**  
Main laboratory findings

Основные лабораторные показатели Main laboratory findings	Результат Result	Норма Normal range
Иммуноглобулины сыворотки Serum immunoglobulins		
IgA, г/л IgA, g/l	<b>&gt; 0,257</b>	0,9–2,9
IgM, г/л IgM, g/l	<b>&gt; 0,18</b>	0,6–2
IgG, г/л IgG, g/l	<b>3,65</b>	8,4–16,6
G1, г/л G1, g/l	<b>3,13</b>	3,77–11,31
G2, г/л G2, g/l	1,07	0,68–3,88
G3, г/л G3, g/l	0,29	0,16–0,89
G4, г/л G4, g/l	0,22	0,01–1,7
IgE, ед/мл IgE, u/ml	9,29	0–100
Имунофенотипирование лимфоцитов крови Immune cells assay		
CD3 (Т-лимфоциты), % от лимфоцитов CD3 (T- lymphocytes) from LYM, %	76	66–76
CD3 (Т-лимфоциты), × 10 <sup>6</sup> /мл CD3 (T- lymphocytes), × 10 <sup>6</sup> /ml	<b>0,73</b>	1,4–2
CD3/4 (Т-хелперы), % от CD3 <sup>+</sup> CD3/4 (T-helper) from CD3 <sup>+</sup> , %	39	33–41
CD3/4 (Т-хелперы), × 10 <sup>6</sup> /мл CD3/4 (T-helper), × 10 <sup>6</sup> /ml	<b>0,37</b>	0,7–1,1
CD3/8 (Т-цитотоксические), % от CD3 <sup>+</sup> CD3/8 (T-cytolytic) from CD3 <sup>+</sup> , %	34	27–35
CD3/8 (Т-цитотоксические), × 10 <sup>6</sup> /мл CD3/8 (T- cytolytic), × 10 <sup>6</sup> /ml	<b>0,32</b>	0,6–0,9
CD19 (В-лимфоциты), % от лимфоцитов CD19 (B- lymphocytes) от LYM, %	<b>3,9</b>	12–22
CD19 (В-лимфоциты), × 10 <sup>6</sup> /мл CD19 (B- lymphocytes), × 10 <sup>6</sup> /ml	<b>0,12</b>	0,3–0,5
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -лимфоциты (NK-клетки), % CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (NK-cells) from LYM, %	10,9	9,9–22,9
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -лимфоциты (NK-клетки), × 10 <sup>6</sup> /мл CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (NK-cells), × 10 <sup>6</sup> /ml	0,1	0,1–0,6

Примечание. Жирным шрифтом обозначены показатели, отличающиеся от нормы.

Note. Abnormal values are thrown up boldface italic type.

**Таблица 2**  
Митогенный ответ с конканавалином А

**Table 2**  
Lymphocyte proliferation with concanavalin A

Митоген Mitogen	Концентрация, мкг/мл Concentration, mcg / ml	Мононуклеарные клетки Mononuclear cells					
		пациента patient's			донора donor's		
		включение метки (3H-тимидин) incorporation of radioactive thymidine (3H-thymidine)					
		M	SD	n	M	SD	n
Конканавалин А Concanavalin A	0	134	7	3	188	39	3
	2,5	527	135	3	1034	451	3
	5	820	118	3	2671	1110	3
	10	2713	1190	3	8173	2426	3

Примечание. M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; n – количество измерений.

Note. M – mean value; SD – standard deviation; n – number.

Зафиксированы признаки комбинированного первичного иммунодефицита: выявлено снижение всех классов Ig: IgA < 0,26 г/л, IgM < 0,18 г/л, IgG 3,65 г/л за счет IgG1 3,13 г/л с умеренным дефицитом В-клеток: CD19<sup>+</sup> 0,12 тыс/мкл со снижением всех представленных субпопуляций, равномерная Т-клеточная лимфопения: CD4<sup>+</sup> 0,37 тыс/мкл, CD8<sup>+</sup> 0,32 тыс/мкл (таблица 1), определение продуктов перестройки генов Т-клеточного рецептора (TREC) и Ig (KREC) показало нормальные значения. Также наблюдалось снижение митогенного ответа с конканавалином А по сравнению с мононуклеарами здорового донора (таблица 2).

В связи с клиническими проявлениями колита выполнены эндоскопические исследования – фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, выявлены признаки воспаления без эрозивно-язвенных процессов: терминальный атрофический илеит, диффузный колит, лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки, неатрофический бульбит, дуоденит. По результатам гистологического исследования: хронический неактивный дуоденит, хронический умеренно выраженный слабоактивный панколит. Значимого бактериального агента при посеве из кала не выявлено: отрицательные токсины А и В *Cl. difficile*, а также PCR к шигеллам, сальмонеллам, кампилобактеру и аденовирусу.

Ребенку инициирована регулярная заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела, профилактическая антибактериальная терапия (сульфаметоксазол + триметоприм), а также противовоспалительная терапия месалазином в дозе 44 мг/кг по поводу колита. Эффективность лечения планируется оценить в динамике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромальные проявления в виде лицевого дисморфизма, врожденных пороков развития, включая ДМЖП, когнитивные нарушения, эпилепсия, тромбоцитопения характерны для пациентов с СЯ. Участвовавшие с возрастом рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, гипогаммаглобулинемия, умеренные В- и Т-клеточные лимфопении, нарушение митогенного ответа, проявления иммунной дисрегуляции в виде артралгий, витилиго, геморрагического колита являются признаками комбинированного иммунодефицита.

Описанный случай подтверждает наличие у пациентов с СЯ не только дефицита гуморального звена иммунной системы, но и проявления иммунной дисрегуляции. В связи с этим внимание клиницистов при ведении таких пациентов должно быть направлено на выявление не только инфекционной патологии как признака иммунодефицита, но и нарушений функций

различных органов и систем. Вероятно, описанные ранее проявления патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы у пациентов с СЯ могут быть признаками комбинированного иммунодефицита. В связи с этим пациентам с СЯ показана не только заместительная терапия ВВИГ и профилактическая антибактериальная терапия, а также лечение, направленное на коррекцию аутоиммунных осложнений.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Kuzmenko N.B.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

**Shvets O.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

**Mukhina A.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

---

#### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

---

#### **А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

Пациенты с синдромальными заболеваниями часто страдают от рецидивирующих респираторных инфекций, что нередко является основной причиной заболеваемости и смертности. Зачастую причиной таких инфекций считают морфологические изменения верхних дыхательных путей, лицевого скелета, нарушение мышечной иннервации, вследствие которых могут происходить частые аспирации пищи и слюны. Таким образом, рецидивирующие инфекции не расцениваются как проявления иммунодефицита, и пациентам не назначаются соответствующие обследования и специфическая терапия, в том числе профилаксирующие инфекционные эпизоды. Как в ситуации с описанной пациенткой, большинству больных с СЯ показано использование ВВИГ с заместительной целью, в некоторых случаях – назначение профилактической антибактериальной терапии и лечение аутоиммунных осложнений иммунодефицита.

Несмотря на то, что при синдромальной патологии на первый план могут выходить другие проблемы, например необходимость хирургической коррекции пороков различных органов, реабилитация в связи с нарушением психического и физического развития, важно не пропустить проявления иммунодефицита при СЯ, как и при другой синдромальной патологии. В связи с этим следует внимательно подходить к поиску генетических дефектов и выбору молекулярно-генетических

методов обследования. Для «синдромальных» пациентов часто таким методом является ХМА.

Необходимо отметить ХМА как один из критически важных методов генетической диагностики редких форм первичных иммунодефицитов в совокупности с таргетными методами выявления делеций, таких как FISH, методами молекулярно-генетической диагностики, включая NGS.

При анализе региона 11q24–25 длинного плеча 11-й хромосомы у родителей пациентки возможно будет говорить о происхождении микроделеции у девочки *de novo* либо в результате получения несбалансированной транслокации от одного из родителей. Однако при планировании беременности в этой семье необходимо проведение пренатальной или преимплантационной диагностики.

Размер делеции, выявляемый у пациентов с СЯ, может варьировать, как упоминалось ранее [1–3, 9], однако у большинства одни и те же гены оказываются удаленными, что, вероятно, обуславливает схожесть фенотипических проявлений. У пациентки, описанной в данной статье, размер делеции небольшой и составляет 7,8 Мб, однако захватывает принципиальные для развития СЯ гены. Среди 54 удаленных генов 5, описанных ранее [2, 13], имеют отношение к регуляции развития клеток иммунной системы – *ETS1*, *FLI1*, *NFRKB*, *THYN1* и *SNX19*.

В литературе описан пример взрослой пациентки с СЯ с подобным размером и локализацией делеции 11-й хромосомы, различными дисморфизмами развития, гипогаммаглобулинемией и поздним стартом инфекционных проблем [13]. У пациентки, описанной в данной статье, инфекционные эпизоды случились после 10 лет. Первые проявления дисрегуляции отмечались уже с 6-летнего возраста, однако не были расценены как признаки иммунодефицита у синдромального пациента. Вероятно, у пациентов с СЯ фенотипически иммунодефицит может проявлять себя как в детском возрасте, так и быть отсроченным. В связи с этим иммунологическое обследование показано всем пациентам с СЯ.

Кроме того, важно проанализировать функцию иммунной системы в большой когорте пациентов с СЯ для выявления выраженности клинических проявлений в зависимости от локализации и протяженности делеции длинного плеча 11-й хромосомы. Также возможно сопоставление хромосомного генетического дефекта и клинической картины СЯ и других синдромальных пациентов с делециями 11-й хромосомы для выявления у них иммунодефицитного состояния. Дальнейшее изучение функции каждого гена в микроделеции, сопоставление результатов ХМА пациентов с различной синдромальной патологией поможет описанию функции конкретных генов, влияющих на тот или иной фенотипический признак.

## Литература

- Mattina T., Perrotta C.S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 9. DOI: 10.1186/1750-1172-4-9
- Favier R., Akshoomoff N., Mattson S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome: advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169 (3): 239–50. DOI: 10.1002/ajmg.c.31448
- Bernaciak J., Szczaluba K., Derwinska K., Wiśniowiecka-Kowalik B., Bocian E., Sasiadek M.M., et al. Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an approximately 5 Mb deletion del(11)(q24.3). *Am J Med Genet A* 2008; 146A (19): 2449–54. DOI: 10.1002/ajmg.a.32490
- Jacobsen syndrome. Genetics Home Reference (GHR): [Электронный ресурс]. 2009. URL: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/jacobsen-syndrome>. (Дата обращения 28.07.2020).
- Kang S.H., Shaw C., Ou Z., Eng P.A., Cooper M.L., Pursley A.N., et al. Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1111–26. DOI: 10.1002/ajmg.a.33278
- Ellison J.W., Ravnán J.B., Rosenfeld J.A., Morton S.A., Neill N.J., Williams M.S., et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e1085–95. DOI: 10.1542/peds.2012-0568
- Hill A.S., Foot N.J., Chaplin T.L., Young B.D. The most frequent constitutional translocation in humans, the t(11;22)(q23;q11) is due to a highly specific alu-mediated recombination. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (10): 1525–32. DOI: 10.1093/hmg/9.10.1525
- Jones C., Mullenbach R., Grossfeld P., Auer R., Favier R., Chien K., et al. Co-localisation of CCG repeats and chromosome deletion breakpoints in Jacobsen syndrome: Evidence for a common mechanism of chromosome breakage. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (8): 1201–8. DOI: 10.1093/hmg/9.8.1201
- Takahashi I., Takahashi T., Sawada K., Shimojima K., Yamamoto T. Jacobsen syndrome due to an unbalanced translocation between 11q23 and 22q11.2 identified at age 40 years. *Am J Med Genet A* 2012; 158A (1): 220–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.34382
- Blazina S., Lovrečić L., Hovnik T. 11q terminal deletion and combined immunodeficiency (Jacobsen syndrome): Case report and literature review on immunodeficiency in Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170 (12): 3237–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.37859
- Gao Z., Kim G.H., Mackinnon A.C., Flagg A.E., Bassett B., Earley J.U., Svensson E.C. Ets1 is required for proper migration and differentiation of the cardiac neural crest. *Development* 2010; 137 (9): 1543–51. DOI: 10.1242/dev.047696
- Garrett-Sinha L.A. Review of Ets1 structure, function, and roles in immunity. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70 (18): 3375–90. DOI: 10.1007/s00018-012-1243-7
- Seppänen M., Koillinen H., Mustjoki S., Tomi M., Sullivan K.E. Terminal Deletion of 11q with Significant Late-Onset Combined Immune Deficiency. *J Clin Immunol* 2014; 34 (1): 114–8. DOI: 10.1007/s10875-013-9966-2
- Hart A., Melet F., Grossfeld P., Chien K., Jones C., Tunnacliffe A., et al. Fli-1 is required for murine vascular and megakaryocytic development and is homozygously deleted in patients with thrombocytopenia. *Immunity* 2000; 13 (2): 167–77. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)00017-0
- Ye M., Coldren C., Benson W., Goldmuntz E., Ostrowski M., Watson D., et al. Deletion of ETS-1, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (4): 648–56. DOI: 10.1093/hmg/ddp532
- Grossfeld P.D., Mattina T., Lai Z., Favier R., Jones K.L., Cotter F., Jones C. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004; 129A (1): 51–61. DOI: 10.1002/ajmg.a.30090
- Sakkou M., Wiedmer P., Anlag K., Hamm A., Seuntjens E., Ettwiller L., et al. A role for brain-specific homeobox factor Bsx in the control of hyperphagia and locomotory behavior. *Cell Metab* 2007; 5 (6): 450–63. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.007
- Pak J.H., Huang F.L., Li J., Balschun D., Reymann K.G., Chiang C., et al. Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: A study with knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (21): 11232–7. DOI: 10.1073/pnas.210184697
- Nasu-Nishimura Y., Hayashi T., Ohishi T., Okabe T., Ohwada S., Hasegawa Y., et al. Role of the Rho GTPase-activating protein RICS in neurite outgrowth. *Genes Cells* 2006; 11 (6): 607–14. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2006.00966.x
- Penny L.A., Dell'Aquila M., Jones M.C., Bergoffen J., Cunniff C., Fryns J.P., et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995; 56 (3): 676–83.
- Krishnamurti L., Neglia J.P., Nagarajan R., Berry S.A., Lohr J., Hirsch B., White J.G. Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome. *Am J Med Haematol* 2001; 66 (4): 295–99. DOI: 10.1002/ajh.1061
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Sirvent N., Monpoux F., Pedeutour F., Fraye M., Philip P., Ticchioni M., et al. Jacobsen syndrome, thrombopenia, and humoral immunodeficiency. *Arch Pediatr* 1998; 5 (12): 1338–40. DOI: 10.1016/s0929-693x(99)80052-9
- Dalm V.A., Driessen G.J., Barendregt B.H., van Hagen P.M., van der Burg M. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35 (8): 761–8. DOI: 10.1007/s10875-015-0211-z
- Fernandez-San Jose C., Martin-Nalda A., Vendrell Bayona T., Soler-Palacin P. Hypogammaglobulinemia in a 12-year-old patient with Jacobsen syndrome. *J Paediatr Child Health* 2011; 47 (7): 485–6. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2011.02136.x
- Puglisi G., Netravali M.A., MacGinnitie A.J., Bonagura V.R. 11q terminal deletion disorder and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (3): 267–8. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60192-5
- Verbsky J.W., Baker M.W., Grossman W.J., Hintermeyer M., Dasu T., Bonacci B., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: the Wisconsin experience (2008–2011). *J Clin Immunol* 2012; 32 (1): 82–8. DOI: 10.1007/s10875-011-9609-4
- von Bubnoff D., Kreiss-Nachtsheim M., Novak N., Engels E., Engels H., Behrend C., et al. Primary immunodeficiency in combination with transverse upper limb defect and anal atresia in a 34-year-old patient with Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 126A (3): 293–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.20592
- So J., Stockley T., Stavropoulos D.J. Periventricular nodular heterotopia and transverse limb reduction defect in a woman with interstitial 11q24 deletion in the Jacobsen syndrome region. *Am J Med Genet A* 2014; 164A (2): 511–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.36292